

HYDROXYZINE ET BENACTYZINE

- Mécanisme d'activité des médicaments psychotropes
- Action sur la distribution sérique en lipides (Relations structure-activité entre le Triparanol et la Bénactyzine).

Travail du Laboratoire de Chimie de l'Hôpital Desgenettes
et du Laboratoire de Pharmacie Chimique et de Pharmacologie
de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

THÈSE

PRESENTÉE

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 27 juin 1962

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

MONTAVON Guy

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 28 Août 1938 à Toulon (Var)



IMPRIMERIE JANODY
23, Cours Docteur-Long
LYON

—
1962

HYDROXYZINE ET BENACTYZINE

- Mécanisme d'activité des médicaments psychotropes.
 - Action sur la distribution sérique en lipides (relations structure-activité entre le Triparanol et la Benactyzine).
-

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J. LEPINE : Doyen Honoraire ; M. H. HERMANN : Doyen, Correspondant de l'Institut
M. M. LEVRAT, Assesseur L. REVOL, Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN,
GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY

PROFESSEURS

Physiologie	MM. HERMANN
Clinique urologique	CIBERT
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Beyrouth)
Clinique Neuro-Psychiatrique et Hygiène mentale	DECHAUME
Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Opératoire	ROCHET
Chimie Organique et Toxicologie	CHAMBON
Clinique Chirurgicale B	WERTHEIMER
Clinique Médicale B	PAUPERT-RAVAULT
Clinique et Prophylaxie Cardio-Vasculaires	FROMENT
Clinique Médicale C	CROIZAT
Chimie biologique et médicale	ENSELME
Clinique Chirurgicale A	MALLET-GUY
Clinique de Chirurgie Orthopédique et de Chirurgie Infantile	GUILLEMINET
Pharmacie Galénique et Matière Médicale	REVOL
Clinique Gynécologique	POLLOSSON
Clinique Obstétricale	PIGEAUD
Médecine du Travail	BOURRET
Clinique Médicale A	LEVRAT
Hygiène et Action sanitaire et sociale	SOHIER
Clinique Stomatologique	DUCLOS
Clinique Médicale infantile et Hygiène du premier âge	BERNHEIM
Biologie médicale et Pharmacodynamie	JOURDAN
Botanique et Cryptogamie	NETIEN
Clinique Chirurgicale C	BERTRAND
Chimie Analytique Pharmaceutique	BADINAND
Pharmacie chimique et Pharmacologie	DREVON
Médecine Légale et Déontologie	ROCHE
Parasitologie et Pathologie Exotique	COUDERT
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'Audio-Phonologie	MOUNIER-KUHN
Clinique Ophtalmologique	PAUFIQUE
Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie	THIERS
Clinique de Pneumo-Phtisiologie	BRUN
Clinique Traumatologique des Membres	CREYSSSEL Jean
Cancérologie	DARGENT
Anatomie Pathologique	GUICHARD
Pathologie Générale et Expérimentale	GIRARD Paul
Anatomie	LATARJET
Pathologie Chirurgicale	PEYCELON
Thérapeutique	GIRARD Marcel
Pathologie Médicale	Vachon
Physio-Pathologie des Voies respiratoires	GALY
Histologie et embryologie	KEHL
Radiologie	PAPILLON
Clinique des Maladies Infectieuses	JEUNE
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale	GONIN
Bactériologie	MONNET
Physiologie et Pathologie obstétricales	BANSSILLON
Physiologie	CHATONNET
Clinique des maladies endocrinologiques	GUINET Paul

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée	MM.	Physiologie	CIER J.-François
à la Médecine	BERGER	Bactériologie	BERTOYE
Technologie Pharmaceutique	DORCHE		

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM.	Pharmacologie	CIER André
Pharmacie chimique et	ROMAN	Chimie organique et	
		Toxicologie	PERROT

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Médecine	MM.	Anatomie pathologique	TOMMASI Michel
Anatomie patholog.	FEROLDI Jacques	Hygiène	RIFFAT Georges
Chimie biol. et méd.	CREYSSSEL Roger	Pathologie expérim.	JOUVET Michel
Anatomie	DUROUX Emile	Hématologie	FAVRE-GILLY Jean
Thérapeutique	BRETTE René	Pharmacie	MM.
Histologie	DUMONT Louis	Bot. et cryptogamie	ODDOUX Lucien
Hygiène	THIVOLET Jean	Chimie analytique	MALEIN René
Parasitologie	GARIN Jean-Paul	Chimie biologique	GRAS Jean
Physique	MORET Robert	Physique	PEYRIN Jean-Oliv
Anatomie	BOUCHET Alain		

AGREGES EN EXERCICE

Médecine générale	PONT Maurice	Dermatologie	COLOMB Daniel
Médecine générale	VIGNON Georges	Médecine légale	COLIN Marcel
Médecine générale	REVOL Louis	Médecine du travail	TOLOT François
Médecine générale	PLAUCHU Marcel	Neuro-psychiatrie	GUYOTAT Jean
Médecine générale	TRAERGER Jules	Neuro-psychiatrie	SCHOTT Bernard
Chirurgie générale	MARION Pierre	Obstétrique	DUMONT Martial
Chirurgie générale	MICHAUD Pierre	Ophtalmologie	BONAMOUR Georges
Chirurgie générale	JAUBERT DE	Urologie	DURAND Louis
	BEAUJEU Michel	Médecine générale	GARDE Alexandre
Chirurgie générale	SAUTOT Jean	Médecine générale	PERRIN André
Chirurgie générale	GUILLEMIN Georges	Médecine générale	LARBRE François
Obstétrique	BURTHIAULT René	Médecine générale	MORNEX René
Oto-Rhino-Laryngologie	GIGNOUX Marcel	Médecine générale	NORMAND Jean
Pédiatrie	FRANÇOIS René	Chirurgie générale	MARET Gilbert
Stomatologie	FEIDEL Charles	Chirurgie générale	DESCOTES Jacques
Médecine générale	DEVIC Michel	Electro-radiologie	CHASSARD Jean-Louis
Médecine générale	DESPIERRES Charles	Neuro-chirurgie	ALLEGRE Georges
Chirurgie générale	DE MOURGUES Georges	Ophtalmologie	HUGONNIER René
Chirurgie générale	FRANCILLON Jacques	Orthopédie	FAYSSE Robert
Chirurgie générale	SAUBIER Eugène	Oto-rhino-laryngologie	GAILLARD Jean
		Pneumo-phthisiologie	KALB Jean-Claude

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. Pr. DECHAUME Président. DREVON, CIER, JOUVET

HYDROXYZINE ET BENACTYZINE

- Mécanisme d'activité des médicaments psychotropes
- Action sur la distribution sérique en lipides (Relations structure-activité entre le Triparanol et la Bénactyzine).

Travail du Laboratoire de Chimie de l'Hôpital Desgenettes
et du Laboratoire de Pharmacie Chimique et de Pharmacologie
de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

THÈSE

PRESENTÉE

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 27 juin 1962

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

MONTAVON Guy

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 28 Août 1938 à Toulon (Var)



IMPRIMERIE JANODY
23, Cours Docteur-Long
LYON

—
1962



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA FEMME

A MA FILLE

A MES PARENTS

A MES FRERE ET SŒURS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DECHAUME

Professeur de Clinique Médicale

Nous avons pu apprécier son Art médical lors d'un stage effectué dans son service.

Il nous fait le très grand honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse. Qu'il soit assuré de notre gratitude et de notre respectueuse admiration.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur B. DREVON

*Pharmacien Colonel
Chef du Service de Pharmacie
et du Laboratoire de Chimie de l'Hôpital Desgenettes*

Il nous a inspiré ce travail et guidé dans sa réalisation.

Nous recûmes toujours de lui un accueil bienveillant.

Qu'il reçoive ici le témoignage de notre grande gratitude et de notre très respectueuse admiration.

Monsieur le Professeur J.-F. CIER

Nous avons pu apprécier au cours de nos études la valeur de son enseignement.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait de juger notre thèse.

Monsieur M. JOUVET

Maître de Conférence-Agrégé

Avec nos respectueux hommages.

A Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel FAVIER

*Spécialiste des Hôpitaux Militaires
Médecin Chef du Service de Neuro-Psychiatrie
De l'Hôpital Desgenettes*

Il nous a accueilli comme interne
dans son service et nous a guidé dans
notre travail.

Qu'il trouve ici l'expression de no-
tre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Pharmacien Capitaine PARADO

A Monsieur le Pharmacien Capitaine SCHMIT

AU PERSONNEL DU LABORATOIRE DE CHIMIE
DE L'HOPITAL DESGENETTES

AU PERSONNEL DU LABORATOIRE
DE PHARMACIE CHIMIQUE ET DE PHARMACOLOGIE
DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

Ils nous ont fourni le matériel et
réalisé les nombreux dosages néces-
saires à l'élaboration de notre tra-
vail.

Nous les en remercions.

A Monsieur le Médecin Général BORON

*Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes*

A Monsieur le Médecin Colonel CAMELIN

*Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes*

A NOS MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE LYON
DES HOPITAUX CIVILS
DE LA FACULTE DE SCIENCES DE LYON
DE L'HOPITAL DESGENETTES

A Monsieur le Médecin Capitaine RAMEL

*Spécialiste des Hôpitaux Militaires
Service de Neuro-Psychiatrie
de l'Hôpital Desgenettes*

Il fut pour nous un maître bien-
veillant. Qu'il trouve ici le témoignage
de notre respectueuse admiration.

A Monsieur le Médecin Capitaine GIROUD

*Ex Chef de Clinique à la Faculté
Assistant du Service de Médecine Générale
de l'Hôpital Desgenettes*

A Monsieur le Médecin Capitaine DE TOFFOL

*Assistant du Service de Neuro-Psychiatrie
de l'Hôpital Desgenettes*

A Monsieur le Médecin Capitaine SABOURIN

Assistant des Hôpitaux Militaires

A Monsieur le Docteur SCHAFFANGE

Ex-Interne des Hôpitaux Psychiatriques de Lyon

A Monsieur le Docteur BERTHORAT

Ex-Interne des Hôpitaux Psychiatriques de Lyon

AU PERSONNEL INFIRMIER ET ADMINISTRATIF
DU SERVICE DE NEURO-PSYCHIATRIE
DE L'HOPITAL DESGENETTES

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE

INTRODUCTION

En constante progression, l'étude des médicaments psychotropes permet dans son stade actuel une synthèse intéressante de leurs effets permettant de cerner leur mécanisme intime d'activité. Cette étude montre par ailleurs que ces médicaments possèdent certaines activités qui débordent le cadre de leur psychotropisme. C'est dans ce sens que nous étudieront l'Hydroxyzine et la Benactyzine.

Dans une première partie ces tranquillisants antinévrosiques seront étudiés sur le plan de leur mécanisme d'activité, en prenant certains psycholeptiques antipsychosiques comme éléments de référence ; ce qui permettra de les situer par rapport à eux sur le plan pharmacologique.

Dans une deuxième partie seront étudiés les effets de ces tranquillisants sur la distribution sérique en lipides ; en ce qui concerne la Benactyzine, aucun travail n'ayant été effectué dans ce sens, nous exposerons les protocoles et les résultats d'une expérimentation clinique et animale.

PREMIERE PARTIE

MECANISME D'ACTIVITE DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES

*(Etude comparative de l'Hydroxyzine et la Benactyzine
avec la Chlorpromazine et la Reserpine)*

Introduction et rappel physiologique

On a beaucoup parlé du mécanisme d'activité des psycholeptiques et des psychotoniques. En gros, trois théories ont été émises : action sur la rétillée, « activité narcobiotique », interférence avec le métabolisme des monoamines (sérotonine, catécholamines). Aux travaux ayant porté sur ces théories il convient d'ajouter certains travaux biochimiques, électro-encéphalographiques, les données de l'observation des effets sur le comportement de l'animal normal, conditionné ou excité, et les résultats de certains tests physiologiques d'activité de structures sous-corticales.

Nous orienterons cette étude vers la Benactyzine et l'Hydroxyzine, choisis pour leur originalité pharmacologique et en raison de notre expérimentation concernant leurs effets sur la distribution sérique en lipides ; ils serviront d'autre part de tranquillisants de référence vis à vis des psycholeptiques majeurs étudiés.

En ce qui concerne les dérivés du diphenyl que sont l'Hydroxyzine et la Benactyzine, certaines classifications montrent qu'on ne peut leur accorder une activité unique, fiable

à une action sur une seule formation nerveuse ; classés tous les deux dans le groupe des tranquillisants antinévrosiques non hypnotiques, ils n'en sont pas moins différemment étiquetés selon les auteurs (15) :

	BERGER	ALEXANDER	DELAY et THUILLIER	JACOBSEN	KLINE
HYDROXYZINE	□	△		▲	
BENACTYZINE	□	▽	●	☐	●

□ : Inhibiteur du système nerveux autonome

△ : Ataraxique

▽ : Antiphobique

▲ : Neurolégique mineur

☐ : Anticholinergique central

● : Sédatif

Pour Jacobsen, l'Hydroxyzine est un tranquillisant dont le point d'attaque se situe au niveau du mésodiencephale, la Benactyzine au niveau de la rétículo activatrice ascendante ; nous verrons au cours de notre étude bien d'autres différences ou points communs entre ces deux corps ; mais quelles que soient leurs différences d'activité, leur point commun est ce qui les oppose aux orthothymiques neuroleptiques, à savoir l'absence de tropisme strié, c'est-à-dire sur le plan clinique l'absence de syndrome neurologique associé à leurs effets psycholeptiques.

Rappel physiologique : La vigilance

La vigilance est caractérisée sur le plan électroencéphalographique par un tracé à rythme rapide et de faible amplitude ; la baisse du niveau de la vigilance se manifeste par un ralentissement, une augmentation de l'amplitude et une synchronisation. Le passage à l'état vigile est caractérisé par la réaction d'éveil.

La vigilance est sous la dépendance de deux formations réticulaires encéphaliques qui ont un rôle de dispersion des influx sensoriels sur l'ensemble du cortex :

— Le Système Réticulaire Activateur Ascendant (S.R.A.A.) de Moruzzi et Magoun.

— Le système Thalamique de Projection diffuse de Dempsey, ou système recrutant de Jaspers, ou système intralaminaire du thalamus.

La stimulation électrique du S.R.A.A. provoque une activation du tracé électroencéphalographique qui prend un rythme plus rapide et moins ample ; le S.R.A.A. augmente la vigilance.

La stimulation du système recrutant de Jaspers ralentit le rythme, augmente l'amplitude et synchronise le tracé ; il diminue la vigilance.

L'activation du S.R.A.A. entraîne une autorégulation par la mise en jeu d'un système corticoréticulaire descendant inhibiteur (Bonvallet) ; d'autre part, la volée afférente produite par un stimulus sensoriel en même temps qu'elle provoque l'activation du S.R.A.A. déclenche une décharge d'adrénaline au niveau de la médullo-surrénale qui vient prolonger par voie humorale l'excitation du système réticulaire activateur ascendant.

Les synapses entre les fibres inter-hémisphériques d'une zone de projection sensorielle spécifique corticale à l'autre sont

axono-somatiques ; les fibres associatives inter-corticales, réticulo-corticales et thalamo-corticales non spécifiques sont axono dendritiques ; le S.R.A.A. et le système thalamique de projection diffuse sont des modulateurs de ces synapses ; le S.R.A.A. facilite la transmission axono-somatique et inhiberait la transmission axono-dendritique.

L'excitation corticale par un stimulus sensoriel provoque l'apparition au niveau du cortex de potentiels évoqués :

— potentiels évoqués primaires du niveau des aires spécifiques ;

— potentiels secondaires apparaissant avec une plus grande latence au niveau des aires d'association et provenant de collatérales du S.R.A.A. et de divers noyaux thalamiques d'association ;

— potentiels secondaires de très grande latence, très généralisés, témoins de l'activité du système recrutant de Jaspers.

On imagine alors aisément le rôle primordial du S.R.A.A. dans le conditionnement et ses perturbations (19) (32).

A côté de la fonction noïétique, il faut souligner le rôle des fonctions thymiques, dont le substratum anatomique est en grande partie constitué par l'hypothalamus et les aires pré-frontales.

CHAPITRE PREMIER

NARCOBIOSE — ACTION SUR LE METABOLISME CELLULAIRE

La Chlorpromazine aurait, pour Decourt, une action d'engourdissement sur la cellule en diminuant certaines de ses activités fonctionnelles sans nécessairement modifier les processus respiratoires, ce qui différencierait la narcobiose de la narcose ou de l'anesthésie ; Decourt a expérimenté sur des œufs d'oursins, des bactéries et certaines radicules ; cette « activité narcobiotique » se manifesterait différemment selon la nature des tissus ; les phénothiazines et le N 68 possèderaient cette activité (8) (9) (13 p. 55).

A cette hypothèse il nous paraît intéressant de confronter certains résultats expérimentaux biochimiques (le problème tout particulier de l'activité des médicaments psychotropes sur le métabolisme de la sérotonine sera l'objet d'un chapitre spécial) :

- - Peruzzo et Forni ont montré que sous Chlorpromazine la diminution des échanges respiratoires est très importante au niveau des tissus cérébraux, peu marquée pour les autres tissus (27) (13, p. 17).

— Wase, avec la Chlorpromazine marquée au S 35, a montré que la région hypothalamique a le plus grand pouvoir d'enrichissement en Chlorpromazine au fur et à mesure de la répétition des doses :

	CORTEX	MESENCEPHALE BULBE	HYPOTHALAMUS	THALAMUS	CERVELET
1 ^e dose	80,0 mg/kg	14,8	21,2	31,0	9,1
4 ^e dose	31,2	31,3	<u>100,0</u>	16,5	19,2

La fixation du produit se ferait sur les phospholipides cérébraux, l'intensité des symptômes cliniques étant proportionnelle à la quantité fixée. Avec l'isotope P 32 Wase a étudié le métabolisme des phospholipides et a montré que la Chlorpromazine diminuerait leur Turn-Over, ce qui s'expliquerait, d'après l'auteur, par l'inhibition de l'A.T.P. ase et de la cytochrome-oxydase ; et c'est en fin de compte une diminution des phénomènes de phosphorylation qui serait responsable de l'activité thérapeutique de la Chlorpromazine (35) (13, p. 34-35).

— Bose et Vijayvargiya étudient in vitro les effets de plusieurs psycholeptiques sur les D. et L. Acide Amino Oxydases et sur la catalase. En ce qui concerne les D et L Acide Amino Oxydases les préparations enzymatiques sont constituées par des tissus de foie et de rein, les substrats étant la D Alanine et la L Leucine ; on juge de l'activité sur les mécanismes enzymatiques par la mesure du taux de la consommation d'oxygène par les tissus avec l'appareil de Warburg. En ce qui concerne la catalase, le substrat est l'eau oxygénée et la préparation enzymatique du tissu homogénéisé de foie de rat ; on teste l'activité catalasique par la méthode de Von Euler et Josephson. Les médicaments testés sont les suivants : Réserpine, Rescinnamine, Chlorpromazine, Diphénhydramine, Benactyzine, Méprobamate, Méphénésine.

Sur les D.A.A. oxydases, la Réserpine et la Rescinnamine montrent une nette stimulation de leur activité (la consommation d'O₂ est augmentée de 57,2 % à la dose de 160 µg/ml) alors que même à 400 µg/ml les autres corps testées ne montrent pas une action aussi nette.

La Réserpine stimule l'activité des L.A.A. oxydases (200 % à la dose de 25 µg/ml à la 3^e heure), ce qui peut expliquer selon les auteurs la diminution de la concentration cérébrale en sérotonine par oxydation accélérée du tryptophane.

La catalase est inhibée par la Chlorpromazine et la Prométhazine, ce qui entraîne une accumulation d'H₂O₂ qui pourrait expliquer l'activité narcobiotique de ces substances selon les auteurs. Les autres médicaments sont sans effet sur les L.A.A. oxydases et le système enzymatique catalasique (2).

— Laborit, Coirault, Hainaut et Weber ont montré que la Chlorpromazine diminue le potassium sanguin et urinaire, impliquant une pénétration de ce cation dans les cellules (13 animaux témoins, valeur moyenne de $K = 225 \pm 10$ traités et sacrifiés après 4 heures ; valeur moyenne de $K = 143$). Or l'on sait que les distributions ioniques intra et extracellulaires règlent l'excitabilité de la cellule ; celle-ci devient hyper puis inexcitable s'il y a excès de K^+ , hypo puis inexcitable s'il y a excès de Na^+ . Les désordres ioniques mineurs entraînent une réponse excessive et anarchique aux stimuli sensoriels, créant un état d'anxiété et d'insomnie, et dans les cas extrêmes où la cellule est inexcitable un blocage psychomoteur avec état d'atonie (excès de K^+ ou de Na^+ intracellulaires).

C'est sur ces bases que Coirault a pu traiter avec succès l'anxiété des surpolarisés par un traitement désodé, auquel il adjoint du Ca et du Mg ; pour lui, l'action thérapeutique de la Chlorpromazine serait due en partie à une régularisation des distributions ioniques intra et extracellulaires, perturbées dans les états psychopathiques anxieux ou atoniques. Les tranquillisants freineraient les stimuli et provoqueraient un temps de latence réactionnel utilisé pour les restaurations métaboliques ; l'Hydroxyzine et la Benactyzine permettraient une réponse facile à tous les stimuli en diminuant le temps de latence par une régularisation accélérée de la polarisation membranaire (7), (22).

Tous ces résultats suggèrent une action biochimique au niveau des mécanismes de genèse des potentiels d'action de la fibre nerveuse ; à notre connaissance aucun travail n'a été effectué dans ce sens ; sur le potentiel d'action du nerf (mais

on ne peut extrapoler à la fibre), Moyersoons et Levis ont montré que l'Hydroxyzine diminuait le voltage de pointe, allongeait la phase réfractaire et réduisait la vitesse de conduction.

L'activité narcobiotique d'un produit semble donc n'être que son action inhibitrice sur un ou plusieurs chaînons métaboliques de la cellule, et en ce qui concerne au moins les phénothiazines, plus particulièrement sur le métabolisme du neurone dont on connaît la forte concentration en phospholipides et l'importance des mouvements transmembranaires des ions Na et K dans la genèse de son potentiel d'action ; cette action peut porter sur toutes les cellules (la Chlorpromazine est fixée par presque tous les tissus), mais différemment selon que le métabolisme atteint est plus ou moins directement lié à l'activité spécifique de la cellule en cause.

CHAPITRE II

INTERFERENCE AVEC LE METABOLISME DES MONOAMINES

Introduction

Les monoamines (catécholamines : adrénaline, noradrénaline, D.O.P. amine et D.O.P.A. ; dérivés indoliques = 5 hydroxy tryphophane et 5 hydroxy tryptamine) sont essentiellement localisées dans le cerveau au niveau des structures présidant à l'intégration de la vie végétative et de la vie de relation. C'est au niveau de ces structures qu'elles paraissent agir pour l'essentiel.

Interférence avec le métabolisme de la sérotonine cérébrale

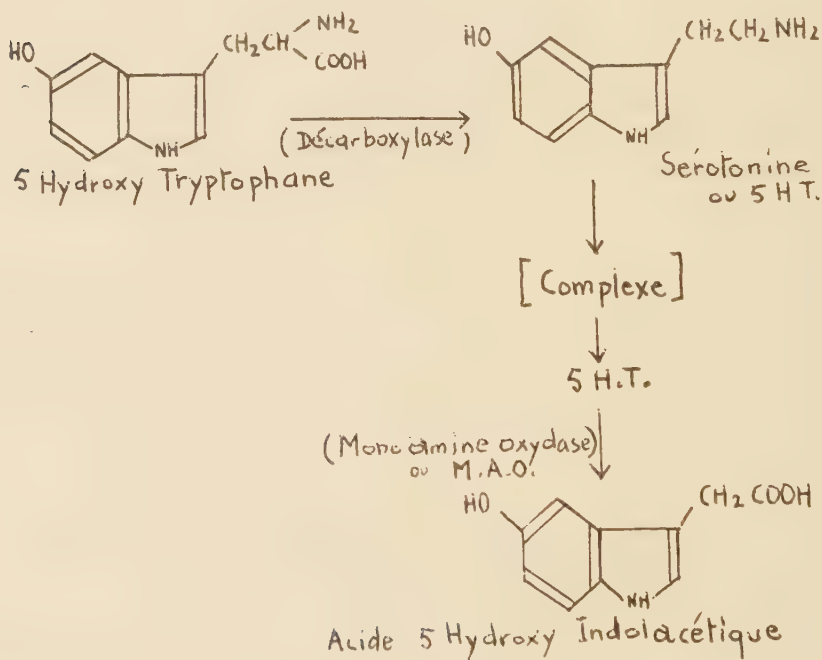
La sérotonine, ou 5 hydroxy tryptamine, ou 5 H.T., analogue chimiquement à l'entéramine se trouve aux plus fortes concentrations dans la muqueuse gastro intestinale, les plaquettes sanguines et le cerveau. L'action antagoniste de certaines substances se mesure par les effets sur les contractions de l'utérus œstral de rate ou par déplacement de la 5 H.T. des plaquettes. L'Hydroxyzine et la Benactyzine se situent parmi les antagonistes, avec la Réserpine, l'Azaeyclonol, le LSD 25 à forte dose, la Chlorpromazine et d'autres phénothiazines. D'autres corps sont synergiques : Mescaline, LSD 25 à dose faible, IN II, amphétamines, tous corps possédant de façon plus ou moins marquée une activité psychotonique, au même titre que la sérotonine à forte dose (13), (23), (29).

A faibles doses, physiologiques, la 5 H.T. est dépressive de la vigilance ; elle diminue la réaction d'éveil et inhibe les

réflexes conditionnés ; elle diminue les potentiels évoqués. Tout ceci suggère une action sur le S.R.A.A. (32).

Il est admis actuellement que le métabolisme de la sérotonine peut se schématiser ainsi :

Le 5 hydroxy tryptophane est décarboxylé ; il donne la sérotonine ; celle-ci forme un complexe avec un substrat inconnu dans lequel elle n'est pas attaquable par la monoamineoxydase ; libérée de ce complexe, la 5 H.T. peut manifester ses propriétés sédatives avant d'être désaminée par la M.A.O. (intervenant aussi dans le catabolisme des catécholamines), qui la transforme en acide 5 hydroxyindolacétique, forme d'excrétion de la sérotonine et retrouvé dans les urines (10), (13 p. 26) :



Le point hypothétique actuellement est le passage de la sérotonine nouvellement formée à un complexe (au niveau de « tryptamino-récepteurs ») où elle est inattaquable par la monoamineoxydase, et sa libération de ce complexe, qui

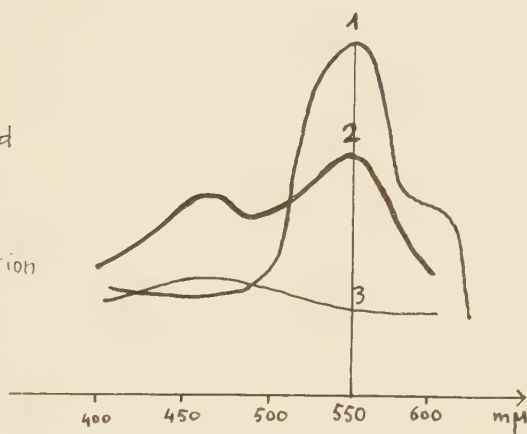
entraîne sa désamination oxydative par la M.A.O. ; cette hypothèse a été émise essentiellement à la suite des expériences ayant porté sur l'influence de la réserpine sur le taux de sérotonine cérébrale :

A Pletscher et ses collaborateurs extraient la sérotonine d'un homogénat de cerveau de lapin et la dosent par spectro fluorométrie à 550 m μ . Les résultats sont les suivants :

1. Sérotonine Standard

2. Cerveau

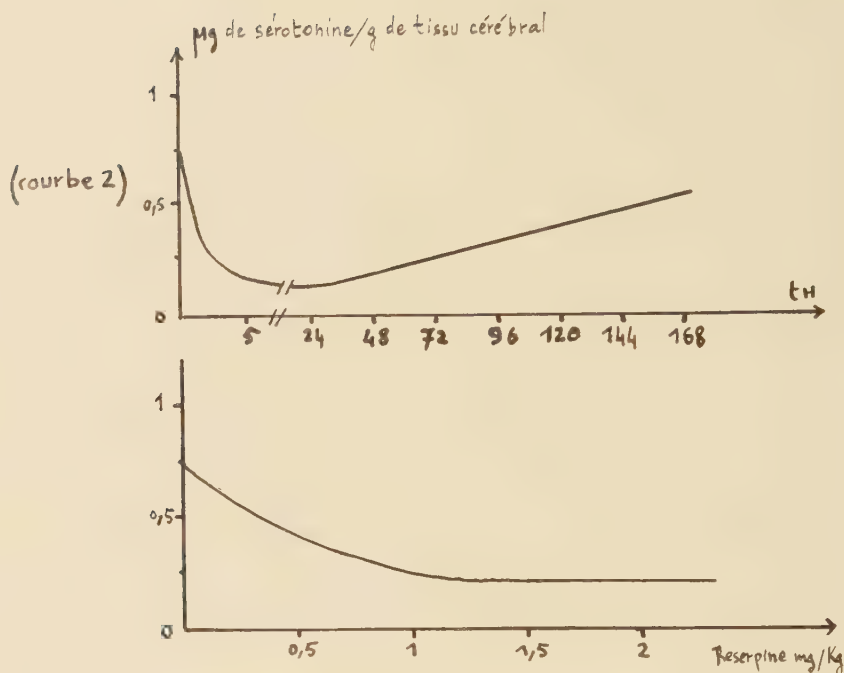
3. Cerveau après injection
de réserpine



(courbe 1)

On observe une diminution marquée de l'absorption à 550 m μ après injection de réserpine.

Les auteurs ont aussi étudié la variation du taux de sérotonine cérébrale dans le temps (après injection de réserpine), ainsi que sa variation en fonction de la quantité injectée :



Les auteurs concluent que la chute du taux de 5 H.T. après injection de réserpine est due à la libération de sa forme combinée, ce qui provoque sa destruction par la M.A.O. (courbe 1) ; sous forme de complexe elle n'est pas attaquée ; l'action de la réserpine s'arrête au bout de 24 heures, et le complexe se reforme (courbe 2), (28).

Des dérivés de la Rauwolfia, seuls ceux qui mobilisent les amines ont une action semblable à la réserpine. D'autres dérivés (de la benzoquinolizine), de structure très différente, mobilisent les amines et ont une action qualitativement comparable à la réserpine (32).

Pour Brodie, la membrane cellulaire serait une pompe à amines, et serait désamorcée par la réserpine ; la baisse de la concentration cellulaire en monoamines traduirait leur diffusion passive à travers la membrane cellulaire.

Ces conclusions faisant de la réserpine un libérateur de la 5 H.T. des cellules où elle est inattaquable par la M.A.O. sont confirmés par d'autres séries de fait, et notamment que l'in-

jection d'un inhibiteur quelconque de la M.A.O. avant une injection de réserpine fait remonter rapidement la sérotonine cérébrale à de hautes concentrations (6).

Néanmoins, Pletscher, considérant récemment qu'il n'y a pas de commune mesure entre l'action sédatrice de la 5 H.T. et celle de la réserpine, pense que celle-ci agirait en diminuant les catécholamines libres, et le système sympathique central serait bloqué par déficit de ses médiateurs neurohormonaux.

Certaines constatations donnent à penser que l'hypothalamus est le siège d'un intense métabolisme en ce qui concerne la sérotonine.

Bodganski et Udenfriend ont déterminé la concentration en sérotonine de différentes régions du cerveau, ainsi que leur activité monoamineoxydasique (1) :

	SÉROTONINE $\mu\text{g/g}$ de tissu	
	CHIEN	CHAT
Moëlle	0,55	0,55
Carvelet	0,07	0,30
Cerveau moyen	0,97	1,23
Thalamus	0,65	0,78
ypothalamus	1,75	1,78
Bulbe olfactif	0,38	
Cyrus	0,17	0,24

	µg de sérotonine ajoutée détruite, par g. de tissu et par H.
Moëlle	1,250
Cervelet	0,970
Cerveau moyen	0,903
Hypothalamus	3,154
Thalamus	0,866
Cortex	0,844

Il apparaît donc que les corps ayant une activité psycholeptiques pourront agir sur un point ou sur un autre de la chaîne métabolique de la sérotonine cérébrale, et en particulier :

— Libérer la 5 H.T. de son complexe, et par là permettre son activité sédatrice, mais aussi augmenter son catabolisme.

— Empêcher sa fixation sur les tryptaminorécepteurs.

— Inhiber la M.A.O., ce qui permet la prolongation de ses effets sédatifs, mais aussi ralentit le catabolisme des catécholamines qui sont psychotoniques ; ainsi, l'I.I.H. ou 1 isonicotinyl 2 isopropyl hydrazine inhibe la Monoamineoxydase et permet la prolongation des effets de l'épinéphrine (14).

Le reflet biochimique du métabolisme de la 5 H.T. que nous possédons est le taux d'acide 5 hydroxyindolacétique urinaire (outre le dosage fluorométrique de la sérotonine cérébrale) ; son augmentation implique une augmentation de la sérotonine libre ; ainsi la Réserpine diminue le contenu en 5 H.T. des plaquettes et du tractus gastro-intestinal, et élève le taux d'acide 5 hydroxy indolacétique urinaire ; ce qui confirme la première hypothèse de Pletscher. Par contre, la chlorpro-

mazine n'a pas d'effet sur l'excrétion d'acide 5 hydroxy indolacétique urinaire, mais se montre sur l'utérus œstral de rate un inhibiteur de la 5 H.T. (13).

La Benactyzine et l'Hydroxyzine semblent manifester quelque activité sur le métabolisme de la sérotonine.

La Benactyzine diminuerait l'excrétion urinaire d'acide 5 hydroxyindolacétique (33) et manifesterait *in vivo* et *in vitro* une activité inhibitrice vis à vis de la M.A.O. (33), fait confirmé par Bose et Vijayvargiya, qui montrent de façon péremptoire la forte activité inhibitrice de la Réserpine et de la Rescinnamine sur la M.A.O., et l'action moins marquée de la Chlorpromazine, la Prométhazine, la Diphénhydramine et la Benactyzine (par ordre d'activité décroissante) ; le Méprobamate et la Méphénésine sont sans action (2).

L'Hydroxyzine manifeste sur l'utérus œstral de rate une activité antisérotonine (29), et par ailleurs augmenterait le taux de sérotonine cérébrale (Zubiani, Maio).

Il semble donc bien que la Réserpine inhibe la M.A.O. et permet la prolongation des effets de la 5 H.T. qu'elle vient de libérer, tout en diminuant le catabolisme des catécholamines dont les effets sont opposés à ceux de la sérotonine ; ce qui confère à la Réserpine un caractère orthothymique original. On retiendra par ailleurs la faible activité antimonooxydasique de la Chlorpromazine et de la Benactyzine. On insistera sur le fait que l'hypothalamus est très riche en 5 H.T. et en monoamineoxydase.

On ajoutera qu'il ne serait peut-être pas dénué d'intérêt de juger de l'activité sur les fonctions cérébrales de certaines antisérotonines (2 méthyl et 2-5 diméthylsérotonines, analogues structuraux de la 5 H.T.), comme on l'a fait sur l'utérus œstral de rate et les plaquettes (30).

Action sur les catécholamines Inhibition de la réticulée

Les catécholamines ont une activité opposée à la sérotonine au niveau de l'encéphale, et y sont assez également réparties, à part la Dopamine qui est surtout localisée au néostriatum.

L'Hydroxyzine a une activité adrénolytique marquée ; chez le lapin, 5 mg/kg en i.V. diminuent de 11 à 23 % la hausse de tension artérielle due à une injection de 4 µg/kg d'épinéphrine (29).

La Benactyzine n'a pas d'effet adrénolytique.

Hiebel, Bonvallet et Dell, opérant sur chat curarisé, ont montré que la Chlorpromazine, connue pour son activité adrénolytique depuis les travaux de Courvoisier, diminue l'activité de la formation réticulée : l'E.E.G. montre une diminution de la réaction d'éveil aux stimuli sensoriels, une disparition des ondes rapides du tracé cortical spontané, et une élévation du seuil de la réaction d'éveil par stimulation électrique directe de la réticulée. L'injection d'adrénaline, qui normalement (ou sur l'animal porteur d'une section juxta-bulbaire) donne une activation du tracé cortical, reste sans effet après injection de Chlorpromazine. Les auteurs concluent à une action globale dépressive de la réticulée (16), (13).

— Bradley constate qu'après injection de Chlorpromazine les potentiels propres des cellules réticulaires sont diminués ; on assiste à un blocage de leur mise en branle par les stimuli sensoriels (32).

— Après inhibition de la M.A.O. par un autre agent, la Chlorpromazine conserve son action sédatrice.

Il est donc permis de penser que la chlorpromazine agit par une activité anticatécholamine, en inhibant les effets sur le S.R.A.A. de la décharge adrénalinique qui vient normalement prolonger son excitation (Tissot).

Mais, pour Decourt :

— La Chlorpromazine étant active chez des sujets éveillés, son activité thérapeutique ne peut être liée au système réticulaire activateur ascendant.

— Au cours des traitements prolongés, l'accoutumance à l'action hypnotique se crée, alors que l'action thérapeutique se poursuit.

— L'action sur la fonction d'éveil d'autres dérivés phénothiaziniques est plus forte, l'activité thérapeutique étant moins marquée.

— Les produits ayant une activité adrénolytique supérieure à celle de la chlorpromazine sont inefficaces en thérapeutique.

— De faibles doses de barbituriques suffisent à empêcher l'activation provoquée par l'adrénaline (8), (9).

Malméjac, qui a étudié l'activité adrénolytique de la Chlorpromazine, sépare les effets centraux et périphériques et conclut à l'action directe du produit sur le tissu chromaffine et le réseau nerveux solaro-splanchnique pour diminuer la sécrétion (13 p. 49).

Il semble donc qu'on ne puisse retenir l'inhibition du système réticulaire activateur ascendant comme seule responsable de l'activité thérapeutique des psycholeptiques adrénolytiques ou anti-adréalinino sécrétoires, bien qu'on ne puisse nier l'action inhibitrice de la chlorpromazine au niveau du S.R.A.A.

NOTA. — Si l'on ne possède pas de résultat péremptoire en faveur d'une déviation du métabolisme des monoamines dans la schizophrénie, il est vraisemblable que cette déviation existe dans la psychose maniaco dépressive. L'excrétion d'adrénaline, augmentée chez les maniaques, est diminuée dans la démence sénile. La courbe d'excrétion de l'acide 5 hydroxyndolacétique urinaire suit l'évolution du tonus thymique (32).

CHAPITRE III

LES DONNEES ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHIQUES

On sait que la Chlorpromazine diminue la réaction d'éveil, fait disparaître les ondes rapides du tracé cortical spontané, et élève le seuil de la réaction d'éveil par stimulation électrique directe de la rétículo. L'Hydroxyzine et la Benactyzine n'ont pas d'action fondamentalement différente : comme la Chlorpromazine, ces substances agissent au niveau sous-cortical

1. Bénactyzine

On injecte à des lapins albinos 0,1 à 10 mg/kg de Benactyzine par voie IV et on enregistre l'E.E.G. :

— De 0,1 à 0,3 mg/kg, le bruit et le toucher ne modifient pas le tracé ; les stimulations douloureuses provoquent une réaction d'éveil qui ne dépasse pas la période de stimulation.

— De 1 à 2 mg/kg, une stimulation électrique de la rétículo ne provoque pas la réaction d'éveil (Rinaldi-Stumpf).

Dans un ordre d'idée un peu différent, Berger a constaté que la Benactyzine n'avait pas d'effet sur les réflexes mono ou polysynaptiques.

2. Hydroxyzine

Expérimentalement on observe un tracé différent des tracés de sommeil : synchronisation marquée, richesse en ondes

lentes ; ce qui suggère une augmentation du seuil d'excitabilité des structures sous corticales (Bovet), (3).

En clinique, l'E.E.G. montre une diminution du rythme de base et son apparition lorsqu'il est absent, en même temps qu'une diffusion sur les régions antérieures, et une amélioration de la réponse à la stimulation lumineuse intermittente (Fabiani, Bradley, Bozza, Loeb), (4), (5).

Pour Berger, l'Hydroxyzine serait sans action sur les réflexes mono ou polysynaptiques ; il semblerait donc que la Bénactyzine et l'Hydroxyzine agissent à un endroit autre que la synapse.

On ne possède pas de résultats concernant l'activité éventuelle de la Bénactyzine et de l'Hydroxyzine sur les potentiels évoqués.

Nous pouvons donc résumer les résultats dans le tableau suivant :

	DIFFUSION	REPONSE à la S.L.I.	REACTION DÉVEIL	SYNCHRONISATION
HYDROXYZINE	+	+		+ +
BENACTYZINE			—	+

En somme, l'Hydroxyzine inhiberait le système réticulaire activateur ascendant de Moruzzi et Magoun, et stimulerait le système thalamique de projection diffuse de Dempsey. La Bénactyzine inhiberait le S.R.A.A. Aussi Jacobsen classe-t-il l'Hydroxyzine dans le groupe des tranquillisants à point d'attaque mésodiencephalique, et la Bénactyzine dans celui des tranquillisants dont le point d'attaque se situe au niveau de la rétículo.

CHAPITRE IV

EFFETS SUR LE COMPORTEMENT DE L'ANIMAL (NORMAL, CONDITIONNE, EXCITE) ET SUR CERTAINS TESTS D'ACTIVITE DE STRUCTURES SOUS-CORTICALES

On avait déjà observé que les singes sous Chlorpromazine manifestaient la même carence émotionnelle que le singe opéré de lobotomie temporale ; ce qui rejoint dans une certaine mesure les données électro-encéphalographiques Malméjac et Plane, en possession des données du conditionnement, séparent avec difficulté les perturbations de l'activité corticale de celles de l'activité sous-corticale, thalamo-réticulée notamment (13 p. 42).

Nous allons rencontrer les mêmes difficultés avec l'Hydroxyzine et la Bénactyzine.

I. — Activité spontanée de l'animal normal

L'Hydroxyzine provoque chez la souris et le lapin l'apparition d'une quiétude inaccoutumée qui les soustrait aux divers facteurs d'ambiance, tout en laissant une vitalité complète et des réflexes de fuite intacts (Levis), (24).

Larsen constate par sa méthode une augmentation de l'activité spontanée, tant en ce qui concerne la Bénactyzine que l'Hydroxyzine ; ceci est tout à fait particulier à ces deux tranquillisants (23).

II. — Réflexes conditionnés

L'Hydroxyzine a une activité déconnectante en faisant disparaître les réflexes conditionnés du rat (Levis), ce qui fait penser à une inhibition des « frayages ».

Sur les réponses conditionnées du rat, la Bénactyzine détermine une normalisation de l'attitude des animaux et facilite les réponses conditionnées ; pour Jacobsen ce produit renforcerait le conditionnement et faciliterait son installation ; il ferait même réapparaître les réflexes conditionnés éteints, au même titre que la Chlorpromazine. La Bénactyzine agirait aussi bien sur les réactions avec fuite que sur les réactions avec récompense.

Ces différences d'activité sur le conditionnement ont fait proposer une classification des tranquillisants, qui comprendrait :

· Les tranquillisants supprimant le réflexe conditionné (probablement en empêchant la fermeture réticulomésencéphalique de l'arc réflexe) ; l'Hydroxyzine en fait partie.

· Les tranquillisants sans action sur le réflexe conditionné.

— Les tranquillisants qui facilitent l'installation du réflexe conditionné (Bénactyzine), (15).

III. — Agressivité naturelle et réaction de peur de la souris

Berger constate une action nulle de la Bénactyzine sur l'agressivité naturelle du singe ; la réaction de peur de la souris n'est pas modifiée par une dose de 100 mg/kg.

Sur l'agressivité du Combattant du Siam, une concentration de 20 µg/ml d'Hydroxyzine détermine une fuite de l'animal devant son congénère (15).

IV. — Animal excité artificiellement

L'animal peut être excité de deux façons :

— Soit par la mise en état de conflit (névrose expérimentale).

— Soit par des excitants chimiques.

Sur la névrose expérimentale des rats conditionnés à une sensation désagréable, Chiesa constate une atténuation progressive des phénomènes névrotiques sous l'action de l'Hydroxyzine. La Bénactyzine n'apporterait aucune modification (17).

Les Convulsivants (Pentétrizol, Strychnine) voient leurs effets augmentés par la Bénactyzine ; l'Hydroxyzine est antagoniste.

Un psychotonique comme le Lysergamide voit son action suppressive de certains réflexes conditionnés inhibée par la Bénactyzine, qui par ailleurs se montre synergique de phényléthylamines comme les amphétamines, le Pipradiol ou la Ritaline.

En ce qui concerne la Mescaline, les avis sont partagés : pour Tripod la Bénactyzine serait synergique (ce qui rejoindrait son action antimonoamine oxydasique), pour Cook elle aurait une action antagoniste de même que l'Hydroxyzine (15).

V. — Tests d'activité sur les centres sous-corticaux

Il existe divers tests d'activité des centres thalamo-hypothalamiques et de la rétículo ascendante.

Tests d'activité thalamo-hypophalamique

1. Test à l'Apomorphine : les vomissements provoqués par l'apomorphine sont diminués par l'Hydroxyzine.

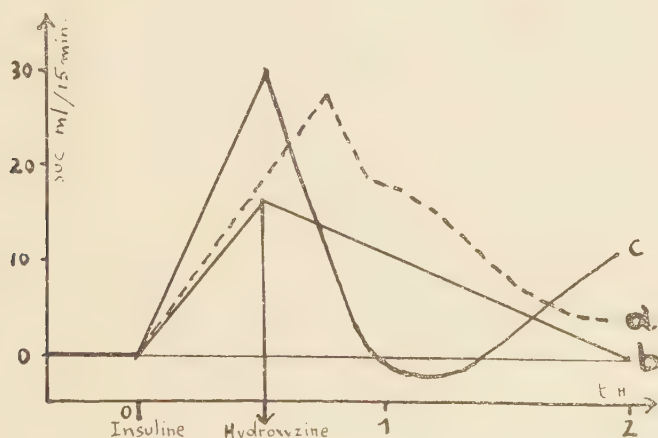
2. Activité sur la régulation thermique : l'Hydroxyzine est hypothermisante ; la Bénactyzine est sans effet (21).

3. Hypersécrétion gastrique post-insulinique (La Barre).

L'Hypoglycémie insulinique stimule les centres hypothalamiques qui provoquent secondairement par excitation du centre vagal une hypersécrétion et une hyperacidité gastriques d'origine para sympathique, qui sont diminuées par un corps comme l'Hydroxyzine ; le test prend toute sa valeur avec un tel produit qui modifie peu l'excitabilité corticale (absence d'activité sur les convulsions post cardiazoliques).

Le protocole expérimental suivi est le suivant : un chien à fistule gastrique est maintenu 24 heures à jeun. On administre une dose d'insuline de 1/4 u/kg et on enregistre la réponse sécrétoire de suc gastrique (a) ; l'animal est ensuite laissé 8 jours au repos.

Dans un deuxième temps, on répète la même épreuve en injectant par voie veineuse 1/2 heure après l'insuline une dose d'Hydroxyzine allant de 4 à 40 mg/kg. On constate une diminution notable de l'effet hypersécrétoire (b) :



C = Hydroxyzine injectée immédiatement après l'insuline.

-(20)-

Test d'inhibition de la réticulée

Félix et Weil ont mis au point un test physiologique permettant de juger d'une éventuelle inhibition de la réticulée.

La réponse hypertensive à une stimulation douloureuse du sciatique disparaît avant la cessation de l'excitation ; si l'animal a reçu du Nembutal ou de la Chlorpromazine, le phénomène hypertensif se prolonge après la cessation de l'excitation (21).

Nous ne possédons pas de résultats concernant ce test en ce qui concerne l'Hydroxyzine ou la Bénactyzine.

VI. — Action sur les mécanismes intellectuels et les réactions autonomes

La Bénactyzine à la dose de 5 mg provoque chez l'individu normal l'impression de blocage de la pensée, une diminution des capacités d'attention ; par ailleurs, à doses inférieures, elle inhibe les mécanismes intellectuels complexes, sans toutefois modifier les tests d'intelligence (23), (20).

Par ailleurs, ce même corps, bien que non adrénolytique ou antiadrénalino sécrétoire, atténue et peut abolir les réactions autonomes consécutives aux émotions provoquées ; elle agirait en élevant le seuil émotionnel aux stress psychiques (18).

En résumé, les résultats s'accordent pour conférer à l'Hydroxyzine un tropisme hypothalamique (au même titre que les psycholeptiques majeurs) que ne possède pas la Bénactyzine.

Nous pouvons résumer les activités de l'Hydroxyzine et la Bénactyzine sur le comportement de l'animal et sur certaines activités hypothalamiques dans le tableau suivant :

	INHIBITION HYPOTHALAMIQUE	INHIBITION DE L'AGRESSIVITE	ACTION SUR LES REFLEXES (CONDITIONNES)
HYDROXYZINE	+	+	—
BENACTYZINE	0	0	+
	ACTION sur les PROCESSUS INTELLECTUELS	ACTION CONVULSIVANTE	ACTIVITE SPONTANÉE
HYDROXYZINE		0	+
BENACTYZINE	—	+	+

CHAPITRE V

ACTIONS SECONDAIRES AU NIVEAU DE L'ENCEPHALE : LE SYNDROME NEUROLEPTIQUE EFFETS SUR LE COMPLEXE HYPOTHALAMO-PITUITAIRE

I. — Le syndrome neuroleptique

Considéré parfois comme caractéristique des neuroleptiques, mais non propre à tous les psycholeptiques antipsychiques, le « syndrome neuroleptique » est un ensemble de manifestations neurovégétatives et extrapyramidales qu'on a pu superposer aux troubles observés dans l'encéphalite de Von Economo :

— Troubles neurovégétatifs divers.

— Troubles toniques de type extrapyramidal (Chlorpromazine, Réserpine) pouvant relever d'une inhibition des centres de contrôle supérieurs (aires 4, 6 et 4 s de Brodman, aires suppressives) réalisant le syndrome akinétohypertonique.

— Mouvements anormaux, syndrome akathisique, crises oculogyres, troubles hystéroïdes (Chlorpromazine, Réserpine, Prochlorpérazine), symptomatiques d'une lésion biochimique au niveau des structures mésodiencephaliques intervenant dans la régulation (ou la genèse) de la motricité extrapyramidale : Corps striés, Locus Niger, Corps de Luys.

La Dopamine, localisée surtout au néostriatum, est mobilisée par la réserpine, phénomène à mettre en parallèle avec son activité sur la motricité extrapyramidale.

On a vu que l'Hydroxyzine et la Bénactyzine ont un fort tropisme réticulaire et mésodiencéphalique ; il n'est pas impossible à priori qu'ils agissent sur les structures responsables du syndrome neuroleptique, sans manifestations cliniques.

II. — Actions sur le complexe hypothalamo-pituitaire

La Chlorpromazine serait un inhibiteur puissant des réactions hypophysosurrénales aux agressions pour certains expérimentateurs ; ce qui n'est pas l'opinion de Chegrol. Pour Holzbauer et Vogt, la Chlorpromazine serait même un produit stressant dans certaines conditions ; on a vu qu'en fait il s'agirait d'un effet antiadrénalino sécrétoire périphérique au niveau de la médullosurrénale et du réseau solaro-splanchnique. Par contre, la Chlorpromazine augmente la sécrétion de L.H. et provoque parfois des galactorrhées ; pour certains auteurs elle inhiberait la sécrétion de T.S.H.

La Réserpine diminue la sécrétion de T.S.H. et de gonadostimulines ; elle inhibe aussi la sécrétion de l'hormone antidiurétique.

L'Hydroxyzine diminuerait la fixation d'iode ¹³¹ par la thyroïde, ce qui augmenterait le cholestérol sanguin (12).

Pour Newman et Fish, elle ne modifierait pas la fixation thyroïdienne d'I ¹³¹ (26).

La Bénactyzine n'aurait pas d'action sur la fonction thyroïdienne (Fischetti et Invelnini) ; par contre elle diminuerait l'excrétion des 17 cétostéroïdes et augmenterait celle des 17 hydroxy corticostéroïdes (34).

CONCLUSION

Il apparaît donc que le résultat de l'administration des médicaments psychotropes est « une somme d'activités disséminées dans des régions diverses » (Malméjac).

Il nous semble que l'activité thérapeutique des psycholeptiques antipsychosiques ne peut que s'exercer sur l'hypothalamus, les voies corticothalamocorticales et les aires préfrontales, en relation plus ou moins étroite avec les formations réticulaires ; par contre l'essentiel de l'activité des tranquillisants porterait sur la fonction vigile et les processus du conditionnement, c'est-à-dire sur les formations réticulaires. Les résultats obtenus permettent de conclure dans ce sens, bien qu'on n'ait pas semble-t-il assez inventorié l'action sur les territoires anatomiques fondamentaux de la fonction thymique et de la personnalité.

Par ailleurs, ces résultats montrent qu'il n'y a pas de frontière pharmacodynamique véritable entre les deux psycholeptiques majeurs et les deux tranquillisants étudiés.

Cette multiplicité des points d'impact du traitement psycholeptique s'explique par une activité biochimique (action sur les métabolismes de la sérotonine, des catécholamines, des acides aminés, des phospholipides, du système catalasique) ou physicochimique (action sur la perméabilité membranaire aux monoamines ou aux ions Na et K), s'exerçant de façon marquée au niveau de certaines formations encéphaliques (Système Réticulaire Activateur Ascendant, système intralaminaire du thalamus, hypothalamus), et permet de penser que « c'est l'étude du dynamisme cellulaire qui permettra de pénétrer les modifications du dynamisme psychique » (Coirault).

DEUXIEME PARTIE

ACTION DE L'HYDROXYZINE ET DE LA BENACTYZINE SUR LA DISTRIBUTION SERIQUE EN LIPIDES

*(Relations Structure-Activité
entre le Triparanol et la Bénactyzine)*

Introduction

Entrant dans le cadre de leurs effets secondaires, l'activité de l'Hydroxyzine et de la Bénactyzine sur les fractions lipidiques du sérum a retenu notre attention, autant par l'intérêt toxicologique que présente cette étude que par le fait qu'aucun travail (à notre connaissance) n'a été effectué avec la Bénactyzine dans ce sens.

Nous examinerons donc l'activité de l'Hydroxyzine à la lumière des travaux déjà effectués, et nous pratiquerons une étude expérimentale concernant la Bénactyzine dont la molécule présente de grandes analogies avec celle du Triparanol, connu pour ses effets hypolipémiants.

CHAPITRE PREMIER

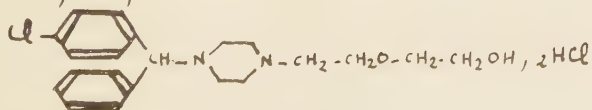
ACTION DE L'HYDROXYZINE SUR LA DISTRIBUTION SÉRIQUE EN LIPIDES

A notre connaissance, seuls ont porté sur ce sujet les travaux cliniques de Peremans, qui étudie les effets de l'Hydroxyzine sur la fonction hépatique, et d'auteurs étudiant l'action de ce produit sur la fonction thyroïdienne, et indirectement sur le cholestérol sanguin.

Les travaux de Peremans ont porté sur deux groupes de sujets hospitalisés : sujets ayant une distribution sérique en lipides normale, sans antécédents d'affection hépatique, et sujets ayant au départ des tests hépatiques perturbés ou des antécédents d'affection hépatique. Parmi les tests inventoriant la fonction hépatique pratiqués, on s'intéressera au cholestérol total et à l'épreuve de Kunkel ; le dosage des lipides totaux et le test de Burstein n'ont pas été pratiqués.

Les tests ont été faits en début de traitement et un mois plus tard ; la dose minimum d'Hydroxyzine reçue fut de 100 mg/jour (13).

Nota : Structure de l'Hydroxyzine :



Chlorhydrate de 1 p. chlorbenzhydryl-4 [2 (2 hydroxyéthoxy) éthyl diéthylène diamine -

SUJETS NE PRESENTANT PAS DE DYSLIPEMIE

SUJETS	CHOLESTEROL	KUNKEL
1	1,98 - 1,48	40 - 45
2	1,70 - 2,17	50 - 55
3	1,98 - 2,64	52 - 42
4	2,50 - 2,79	? - 100
5	1,75 - 2,70	36 - 60
6	2,23 - 2,17	56 - 64
7	2,23 - 2,79	30 - 40
8	1,81 - 1,96	40 - 44
9	1,83 - 3,06	60 - 60

SUJETS	CHOLESTEROL	KUNKEL
10	1,50 - 1,95	50 - 50
11	1,74 - 2,13	40 - 40
12	2,28 - 3,60	30 - 30
13	3,18 - 3,48	? - 30
14	2,11 - 2,57	40 - 50
15	2,57 - 2,43	32 - 32
16	2,72 - 1,75	66 - 96
17	1,95 - 2,83	40 - 50
18	1,92 - 2,17	68 - 50

SUJETS AVEC TESTS HEPATIQUES MODIFIES OU MALADIE DU FOIE DANS L'ANAMNESE

SUJETS	CHOLESTEROL	KUNKEL
1	2,72 - 3,20	68 - 12
2	2,36 - 3,72	56 - 68
3	2,04 - 2,36	54 - 52
4	1,98 - 2,50	44 - 60

SUJETS	CHOLESTEROL	KUNKEL
5	2,87 - 1,92	84 - 88
6	1,95 - 3,03	40 - 60
7	2,17 - 2,30	57 - 44
8	2,17 - 2,50	58 - 36

VARIATIONS DU CHOLESTEROL EN %

SUJETS SANS TESTS PERTURBES

SUJETS	VARIATION	SUJETS	VARIATION
1	0	10	+ 36
2	+ 27	11	+ 23
3	+ 33	12	+ 67
4	+ 11	13	+ 9
5	+ 43	14	+ 21
6	- 2	15	- 5
7	+ 25	16	- 36
8	+ 8	17	+ 45
9	+ 71	18	+ 12

SUJETS AVEC TESTS PERTURBES ou maladie du foie dans l'anamnèse

SUJETS	VARIATION
1	+ 17
2	+ 57
3	+ 15
4	+ 26
5	- 33
6	+ 55
7	+ 6
8	+ 10

Analyse des résultats

Groupe I :

Dans 14 cas sur 18 le cholestérol est augmenté, et dans 8 cas dans une proportion supérieure à 25 %.

Un cas montre une diminution supérieure à 25 %.

Groupe II :

Dans 7 cas sur 8 le cholestérol est augmenté et dans 3 cas dans une proportion supérieure à 25 %.

Un cas montre une diminution supérieure à 25 %.

Pour l'épreuve de Kunkel :

Groupe I :

9 cas sur 8 montrent une augmentation.

Groupe II :

4 cas sur 8 montrent une augmentation.

Activité de l'hydroxyzine sur la fonction thyroïdienne

Sur le rat, Fischetti et Invelnini étudient l'activité iodo-fixatrice de la glande thyroïde avec l' I_{131} avant et après administration du produit, la concentration des fractions organique et inorganique de l' I_{131} in vitro, et pratiquent des chromatographies des acides aminés iodés ; par ailleurs sont étudiées la radioactivité plasmatique et la distribution des fractions iodées organiques plasmatiques et des fractions iodées liées aux protéines sériques.

Ces auteurs ont constaté une diminution significative mais modique de la capacité iodo-fixatrice de la glande thyroïde ; l'analyse des résultats dans le détail leur fait supposer que cette action se fait par une inhibition des processus enzymatiques intervenant dans la biosynthèse de l'hormone thyroïdienne (9).

— Par contre, Newman et Fish ne constatent pas de modification de la fixation d'I₁₃₁ et de la concentration sérique en protéines iodées à une exception près (8 sujets au total) ; les auteurs concluent à une absence d'action de l'Hydroxyzine sur la fonction thyroïdienne (12).

Conclusion

L'ensemble des résultats donne à penser que l'hydroxyzine inhibe de façon modique la fonction thyroïdienne, ce qui pourrait expliquer au moins en partie son activité hypercholestérolémiant.

CHAPITRE II

ACTIVITE HYPOLIPEMIANTE DE LA BENACTYZINE ANALOGIE STRUCTURE-ACTIVITE BENACTYZINE-TRIPARANOL RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE DANS LE TRIPARANOL

Introduction

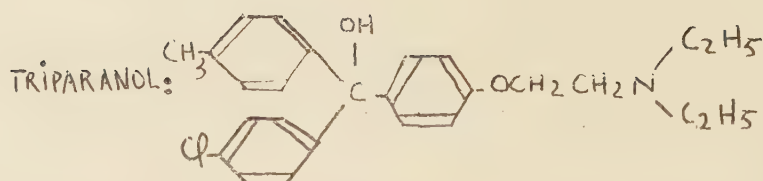
Mis à part l'intérêt de l'étude de l'influence de la Bénactyzine sur la répartition des lipides sériques sur le plan toxicologique, la découverte d'une activité hypolipémiante (notamment hypocholestérolémiante) de la Bénactyzine est susceptible de trouver d'emblée une explication, et de fournir des indications sur des relations d'ordre structure-activité dans le Triparanol.

En effet les structures du Triparanol et de la Bénactyzine sont voisines :

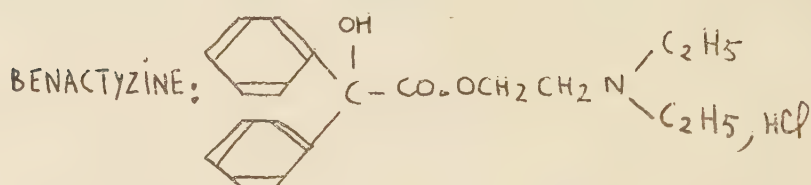
Différences de structure entre Triparanol et Bénactyzine :

- un tolyl au lieu d'un phényl ;
- un chlorophényl au lieu d'un phényl ;
- Essentiellement un phényl au lieu d'un carbonyle.

Une activité de la Bénactyzine comparable à celle du Triparanol impliquerait que la présence du méthyl et du chlore greffés sur deux noyaux benzéniques, et la présence du noyau phényl supportant la chaîne diéthylaminoéthoxy ne sont pas indispensables à l'activité hypolipémiante du Triparanol, au moins qualitativement. En fait, les différences de structure entre la Bénactyzine et le Triparanol nous paraissent trop profondes pour qu'on puisse tirer les conclusions ci-dessus d'une activité hypolipémiante de la Bénactyzine.



[Para diethyl aminoethoxy] 1 [p. tolyl] 1 [p. chloro phenyl] 2 ethanol



Chlorhydrate de diphényl hydroxy acetate
de diethyl amino ethanol

Nous pratiquerons tout d'abord une expérimentation clinique, en utilisant la Bénactyzine aux doses thérapeutiques habituelles ; en cas de résultats ne confirmant pas l'hypothèse de départ, nous pratiquerons une expérimentation animale en employant la Bénactyzine à dose infratoxique.

EXPERIMENTATION CLINIQUE

Protocole

On dose le cholestérol total, les lipides totaux, les β lipoprotéines (méthodes de Burstein et de Kunkel) chez des individus à jeûn à leur entrée à l'hôpital et n'ayant pas reçu de traitement médicamenteux depuis un mois au moins. Le traitement est mis en œuvre le lendemain, à raison de 3 à 6 mg/j de Bénéactyzine (3 à 6 comprimés ou 60 à 120 gouttes), et à l'exclusion de tout autre médicament.

Les dosages sont effectués par la suite tous les 8 jours en principe. En fait, des difficultés d'ordre médico-militaire ou purement médical nous ont parfois obligé à cesser les dosages dès le 15^e jour, ou bien à les interrompre pendant une ou plusieurs semaines ; mais le traitement était poursuivi régulièrement.

Nota. — Les résultats concernant l'épreuve de Burstein sont donnés en pourcentage par rapport à l'indice lipido-protidique normal. Si x est le chiffre donné par l'épreuve de Burstein, on a :

$$x \times 100$$

$$\frac{\text{---}}{\text{P}} = \text{I.L.P. avec P} = \text{Protéines en g/l.}$$

$$(x-22) 100$$

Le chiffre normal étant de 22, l'écart en % est donc $\frac{\text{---}}{22}$

La notion d'Indice lipido-protidique est due au Professeur Drevon.

Résultats

SUJETS	CHOLESTEROL TOTAL g/l	LIPIDES TOTAUX	ECART DE L.L.P. en %	KUNKEL PHENDL	DATE des DOSAGES	DOSE DE BENACTYZINE
1	1,80	3,25	+1	48		
	2,00	4,25	+19	21	4 ^{es} .	3mg/j
	1,55	4,55	-28	15	9 ^{es} .	
2	1,45	4,00	-45	13		
	1,70	3,25	-29	9	1 ^{es} .	3mg/j
	1,60	3,75	-22	16	5 ^{es} .	
3	2,05	4,50	+23	20		
	2,00	6,42	+68	28	2 ^{es} .	3mg/j
4	2,10	6,30	+22,5	16		
	1,90	6,30	+55	26	2 ^{es} .	3mg/j
	1,90	4,47	+4,5	29	3 ^{es} .	
5	2,20	4,90	+41	42		
	2,10	5,47	+34	23	2 ^{es} .	3mg/j
	2,10	3,75	-2,5	21	3 ^{es} .	
6	2,10	7,60	+17,5	23		
	2,10	7,03	-22	26	2 ^{es} .	6mg/j
7	2,10	8,75	+209	65		
	2,30	9,25	+169	64	2 ^{es} .	6mg/j
8	1,70	4,50	+8	48		
	1,90	5,00	+25	32	1 ^{es} .	
	2,10	5,25	+6	34	2 ^{es} .	6mg/j
	2,10	5,00	+20	39	3 ^{es} .	
9	2,50	4,85	+50,5	29		
	2,30	7,97	+45	31	2 ^{es} .	
	2,62	6,95	+31	37	3 ^{es} .	6mg/j
	2,16	*	+24	38	4 ^{es} .	

VARIATIONS MAXIMALES EN %

SUJETS	CHOLESTEROL TOTAL	LIPIDES TOTAUX	ECART de L.L.P.	KUNKEL PHENDL
1	-19	+40	-2800	-72
2	+16	-19	+50	0
3	-2	+42	+50	+40
4	-9	-29	-80	+81
5	-5	+11	-106	-100
6	0	-7	-225	+11
7	+9	+5	-19	0
8	+23	+16	+150	+38
9	-13	+64	-52	+31

Analyse des résultats

— En considérant comme significative une variation de 15 % pour le cholestérol total, on observe :

— deux augmentations significatives = (sujets 2 et 8) ;

— une diminution significative = (sujet 1).

— Pour le Kunkel phénol :

— deux chiffres pathologiquement élevés sont ramenés à la normale (sujets 1 et 5 - 3 mg/j.) ;

— un chiffre pathologiquement élevé n'est pas modifié par 15 jours de traitement à raison de 6 mg/j. (sujet 7).

Pour l'ensemble des chiffres obtenus à l'épreuve de Kunkel on observe :

4 augmentations > 30 %,

2 diminutions > 30 %.

— Pour les lipides totaux on observe 3 augmentations > 30 % mais l'ensemble des résultats ne montre pas de variation systématique.

L'indice lipoprotidique ne montre pas de variation systématique.

Conclusion

Les résultats tendent à montrer qu'aux doses de 3 à 6 mg par jour, la Bénéactyzine n'apporte pas de modification sur les lipides sériques ; le cholestérol comme les β lipoprotéines sont restés dans les limites de la normale quand ils l'étaient au départ ; deux Kunkels sub-normaux se sont normalisés sans qu'on puisse dire que ce fut là l'effet du traitement ; quant aux lipides totaux, ils sont restés dans les limites des variations physiologiques.

L'établissement de courbes visualisant les résultats dans leur détail ne nous a pas montré de variation systématique en fonction du temps, pas plus que de corrélation entre les résultats des quatre types de dosage ou entre les résultats pour chaque type de dosage en fonction des doses de produit administré.

EXPERIMENTATION ANIMALE

L'Etude clinique ne s'étant pas montrée confirmative de notre hypothèse de départ, nous avons pratiqué une expérimentation animale, en utilisant la Bénactyzine à des doses voisines de la toxicité chronique. Pour ce faire nous avons jugé de l'activité de la Bénactyzine sur l'installation de l'hypercholestérolémie expérimentale.

Protocole

On utilise 9 lapins mâles ; ils sont soumis pendant toute la durée de l'expérimentation à un régime hypercholestérolémiant, à savoir par jour :

- Provende C₁₇ Extralabo 100 g
- Cholestérol ajouté à la provende par le
moyen d'une solution étherée 1 g
- Eau à volonté

Au bout de 10 jours, premiers prélèvements intracardiaques sous anesthésie de 6 cc minimum, et dosages suivants :

- Cholestérol Total,
- Lipides totaux,
- β Lipoprotéines (Burstein) (résultats en I.L.P.),
- Phospholipides.

Nota. — Provende C₁₇ Extralabo :

- Matières protéiques totales : 17 %
- Matières grasses : 2,5 %
- Matières cellulosiques : 12 %
- Matières minérales : 9 %
- Humidité : 14 %
- Vitamine A : 500.000 UI/100 kg
- Vitamine D : 100.000 UI/100 kg

En possession des taux de cholestérol les lapins sont répartis en deux lots de 4 (témoins) et 5 (traités) dont les moyennes des taux de cholestérol sont les plus voisines possibles, et en répartissant le plus également possible les lapins ayant montré les taux les plus extrêmes, afin de limiter les susceptibilités individuelles.

Puis on administre la Bénactyzine chaque jour à jeun aux animaux du lot traité à la dose de 0,5 mg/kg en IV, soit 0,5 ml/g de la solution buvable.

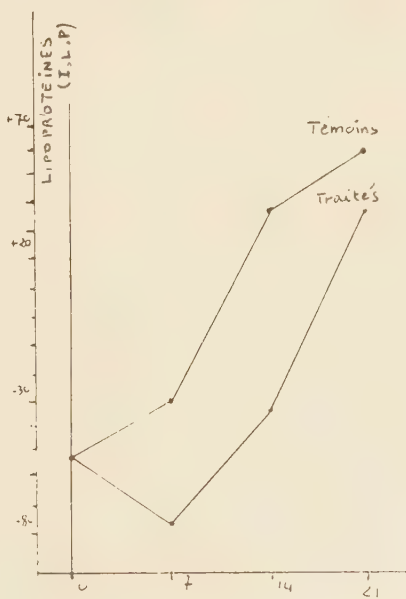
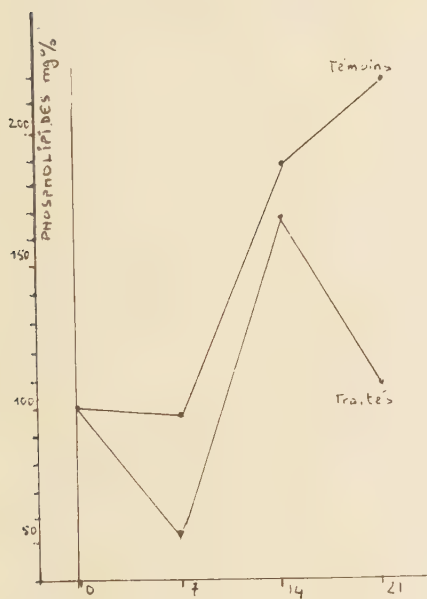
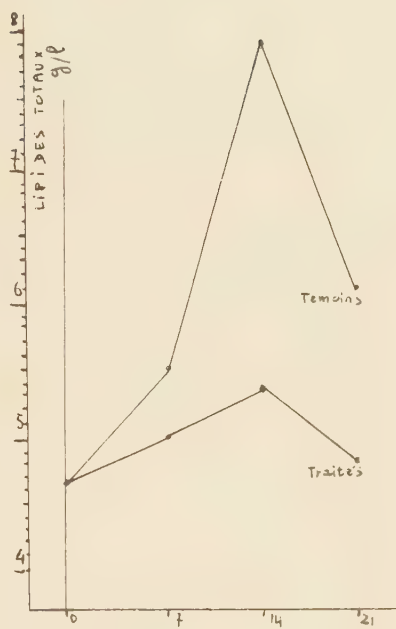
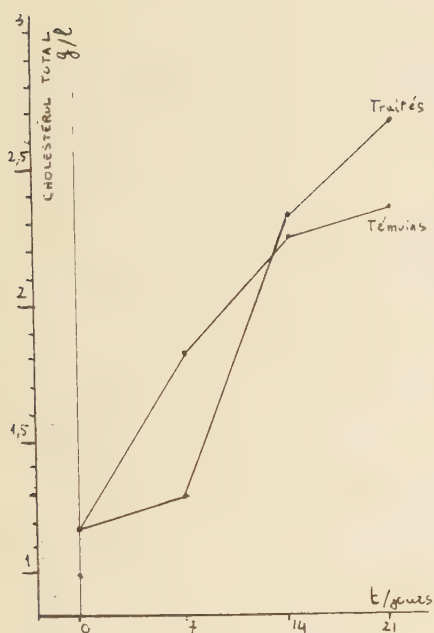
Les lapins témoins reçoivent 0,5 ml de sérum physiologique/kg en I.V.

Les prélèvements sont effectués tous les 7 jours pendant 21 jours.

Nota. — Toxicité aiguë de la Bénactyzine = DL 100 chez le lapin = 15 mg/kg en IV. Le protocole a été établi d'après les références suivantes : (1) (2) (6) (7) (8) (11).

Résultats

			TEMPS EN JOURS			
			0	7	14	21
CHOLESTEROL TOTAL g/l	TRAITÉS		1,00	1,11	2,16	2,53
		Rapporté au chiffre témoin à T ₀	1,16	1,27	2,32	2,69
	TÉMOINS		1,16	1,81	2,21	2,35
LIPIDES TOTAUX g/l	TRAITÉS		5,65	6,00	6,31	5,79
			4,66	5,01	5,32	4,80
	TÉMOINS		4,66	5,50	7,90	6,10
PHOSPHOLIPIDES mg %	TRAITÉS		93,4	44,6	160,9	101,5
			101,0	52,2	168,5	109,1
	TÉMOINS		101,0	96,9	186,8	221,2
LIPOPROTEINES (I.L.P.)	TRAITÉS		-33	-55	-12	+59
			-55	-77	-34	+37
	TÉMOINS		-55	-30	+35	+58



Action sur le taux de cholestérol total

Pour les témoins nous obtenons une courbe régulière avec augmentation de moins en moins rapide du cholestérol ; la courbe représentative de l'évolution du taux de cholestérol chez les lapins traités affecte une allure sigmoïde. On observe une freination marquée de l'installation de l'hypercholestérolémie pendant les 10 premiers jours du traitement ; au 7^e jour, l'écart du taux de cholestérol total du lot de traités au lot témoin est de 33,5 %.

L'absence d'action de la Bénactyzine sur la fonction thyroïdienne ayant été démontrée (9), notre hypothèse de départ semble se vérifier et l'analogie structurale de la Bénactyzine avec le Triparanol pourrait expliquer son activité hypocholestérolémiante. Celle-ci apparaît transitoire (alors que celle du Triparanol ne cesse qu'avec l'arrêt du traitement), et d'installation plus rapide ; en effet, le Triparanol, chez le lapin (non soumis au régime hypercholestérolémiant) n'apporte une diminution de la cholestérolémie totale de 30 % qu'en 40 jours (à raison de 25 mg/kg/j.).

Le mécanisme biochimique par lequel la Bénactyzine diminue la cholestérolémie pourrait donc consister, comme pour le Triparanol, en une inhibition de la synthèse endogène du cholestérol dans son stade ultime (passage du 24-25 déhydrocholestérol au cholestérol), bien que ce phénomène ne paraisse pas exclusif en ce qui concerne le Triparanol. (3) (4) (5) (10) (12).

Action sur les autres fractions lipidiques

L'évolution du taux de phospholipides affecte une allure diphasique ; diminué au 7^e jour, il atteint la valeur témoin au 14^e jour pour redescendre notablement alors que celui du lot témoin continue d'augmenter.

Les lipoprotéines (essentiellement les β puisqu'on utilise la méthode de Burstein) sont très nettement diminuées avec un écart maximum au 14^e jour ; leur taux tend ensuite à se rapprocher de celui du lot témoin, vraisemblablement du fait de

l'augmentation du cholestérol qui dépasse et s'écarte de celui des témoins à partir du 12^e jour environ. L'importance de la freination de l'hyperlipoprotidémie s'explique du fait que les β lipoprotéines véhiculent la plus grande partie du cholestérol libre, les 3/5^e du cholestérol estérifié, la moitié des phospholipides et 35 % des glycérides.

L'évolution des lipides totaux du lot d'animaux traités est la conséquence de l'évolution des fractions précédentes, en partie. On constate une freination régulière jusqu'au 14^e jour ; mais on assiste à une chute rapide du 14^e au 21^e jour pour les deux lots, phénomène difficilement interprétable ; néanmoins en fin d'expérimentation le taux des lipides totaux reste inférieur à celui des témoins.

Conclusion

Si aux doses thérapeutiques habituelles la Bénactyzine n'influence pas la distribution sérique en lipides, à forte dose elle possède une activité polyvalente sur les fractions lipidiques sériques.

Sur le lapin soumis à un régime hypercholestérolémiant elle diminue notablement, pendant la durée des injections, l'hyperlipémie totale, l'hyperlipoprotéïnémie et l'hyperphospholipidémie ; l'hypercholestérolémie est freinée pendant les deux premières semaines.

Cette activité sensiblement comparable à celle du Triparanol est à mettre en parallèle avec l'analogie des structures chimiques de la Bénactyzine et du Triparanol.

CONCLUSIONS

L'Etude comparative des effets, au niveau de l'encéphale, de l'Hydroxyzine et de la Bénactyzine avec ceux des psycholeptiques neuroleptiques par les méthodes actuelles (physiologiques, électroencéphalographiques, biochimiques, étude du comportement de l'animal) montre la multiplicité des points d'impact du traitement psycholeptique au niveau des structures encéphaliques. L'activité de l'Hydroxyzine apparaît essentiellement porter sur le système réticulaire activateur ascendant, le système thalamique de projection diffuse, et l'hypothalamus ; ce qui en fait un tranquillisant plus orthothymique que la Bénactyzine. De même l'Hydroxyzine montre une activité plus proche de celle des psycholeptiques majeurs que la Bénactyzine dont le point d'impact est essentiellement le système réticulaire activateur ascendant.

L'ensemble des travaux ayant trait au mécanisme d'activité des médicaments psychotropes suggère fortement un processus biochimique.

La multiplicité des points d'impact de l'activité des tranquillisants étudiés, autant que des psycholeptiques en général, se manifeste par certains effets secondaires, en particulier sur le métabolisme lipidique. Si l'Hydroxyzine manifeste une activité hypercholestérolémiante aux doses thérapeutiques, la Bénactyzine possède un pouvoir hypolipémiant prononcé à fortes doses, que suggère l'analogie de sa structure avec celle du Triparanol.

Vu, *Le Doyen :*
H. HERMANN.

Le Président de Thèse :
Professeur DECHAUME

Vu et permis d'imprimer Lyon, le 4 juin 1962

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

PREMIERE PARTIE

1. BOGDANSKI (D.-F.) et UDENFRIEND (S.). — Sérotonin and monoamine oxydase in brain. *The J. of Pharmacol.*, 1956, **116**, 7.
2. BOSE (B.-C.) et VIJAYVARGIYA (R.). — Observations on the mechanism of action of tranquillizers-A study of their effects on monoamine oxidase, D- and L-amino acid oxidases and catalase. *The J. of Pharmacy and Pharmacol.*, 1960, **12**, 99, 102.
3. BOVET (D.). — Méthode d'investigations électrophysiologiques : les ataractiques. *Int. Symp. ou Psychotropic Drugs*, Milan, mai 59.
4. BOZZA (M.-L.) et NICOLA (G.-C.). — Hydroxyzine Hydrochloride : neuropsychical adjustment and E.E.G. *Int. Symp. Psychotropic Drugs*, Milan, mai 59.
5. BRADLEY (P.-B.). — Effects of drugs on the electrical activity of the brain and behaviour. *Int. Symp. on Psychotropic Drugs*, Milan, mai 57.
6. BRODIE (B.-B.), PLETSCHER (A.) et SHORE (P.-A.). — Possible rôle of serotonin in brain function and in Réserpine action. *The J. of Pharmacol.*, 1956, **116**, 9.
7. COIRAULT (R.) et DAMASIO (R.). — Etude bioélectrique des substances tranquillisantes. *Journées thérapeutiques de Paris*, 1958, 260-84.
8. DECOURT (P.). — Narcobiotic activity and the mode of action of Chlorpromazine. *Anaesthesia*, 1957, **10**, 221.
9. DECOURT (P.). — Mécanisme d'action de la thérapeutique narcobiotique en général et de la Chlorpromazine en particulier, en psychiatrie. Colloque Int. sur la Chlorpromazine et les médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique. Paris, octobre 1955.

10. DE GENNES et BRICAIRE. — La Sérotonine. *Presse Méd.*, 1956, 46, 1066.
11. DESHPANDE (V.-R.) et TIWASKAR (H.-V.). — Antiadrenaline action of Chlorpromazine and Benactyzine. *Indian J. Med. Research*, 1960, 48, 478-81.
12. FISCHETTI (B.) et INVELNINI (M.). — Action de l'Atarax et la Benactyzine sur le métabolisme de l'iode. *Arch. Ital. sci. farmacol.*, 1959, 9, 159-60.
13. GAYRAL (L.) et DAUTY (R.). — Nouvelles chimiothérapies en psychiatrie. Rapport de thérapeutique présenté au Congrès des Médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française. LV^e session Lyon, sept. 1957.
14. GRIESEMER (E.-C.) et WELLS (J.-A.). — Abolition of epinephrine inactivating properties of liver by inhibitors of M.A.O. *The J. of Pharmacol.*, 1956, 116, 282.
15. HAZARD (R.), BOISSIER (J.-R.) et DUMONT (C.). — Classification pharmacologique et chimique des tranquillisants. *Journées thérapeutiques de Paris*, 1958, 194-204.
16. HIEBEL (G.), BONVALLET (M.) et DELL (P.). — Action de la Chlorpromazine au niveau du système nerveux central. *Sem. des Hôp.*, 1954, 37.
17. HOLTEN (C.-H.) et SONNE (E.). — Action of a series of Benactyzine derivatives and other compounds on stress induced behaviour in the rat. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1955, 11, 148-55.
18. JACOBSEN (E.), KEHLET (H.), LARSEN (V.) et coll. — Investigations into autonomic responses during emotion. *Acta Psych. Neurol. Scand* ; 1955, 30, 607-25.
19. JOUVET (M.), HERMANDEZ-PEON (R.). — Mécanismes neurophysiologiques concernant l'habituation, l'attention et le conditionnement E.E.G.. *Chir. Neuro-physiol.*, 1957, sup. n° 6, Masson Ed.
20. KEHLET-MUNRO (H.). — On the effect of Suavitil (benzilic acid diethylamino ester hydrochloride) on the higher mental functions of normal subjects. *Acta Psych. Neurol. Scand*, 1955, 30, 721-28.
21. LA BARRE (J.) et DESMAREZ (J.-J.). — Etude expérimentale à propos des effets biologiques des tranquillisants. *Journées thérapeutiques de Paris*, 1958, 226-29.

22. LABORIT (H.), COIRAULT (R.), HAINAUT (J.) et WEBER (B.). — Action des neuroplégiques sur l'excitabilité neuro-musculaire. Les mouvements ioniques transmembranaires. L'équilibre thermocationique. Conséquences physiologiques et thérapeutiques. *Coll. Int. sur la Chlorpromazine et les médicaments neuroleptiques en psychiatrie*. Paris, oct. 1955.
23. LARSEN (V.). — The general pharmacology of benzilic acid diethylamino ester hydrochloride (Benactyzine, Suavitil, Parasan). *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1955, II, 405-20.
24. LÉVIS (S.), PREAT (S.), BEERSAERTS (J.), DAUBY (J.), BEELEN (L.) et BAUGNIET (V.). — Etude pharmacologique de l'hydroxyzine, dérivé disubstitué de la pipérazine. *Arch. Int. de Pharmacodyn. et Thérap.*, 1957, CIX, n° 1 et 2.
25. MORIN (G.), DONNET (V.), COIGNE (J.) et SALAMON (G.). — Les bases physiologiques des méthodes thérapeutiques d'hibernation et de déconnection. XV^e Congrès des Pédiatres de Langue française, Marseille, 1955, 3, 195.
26. NEWMAN (S.) et FISH (V.-J.). — The influence of tranquilizing drugs on results of thyroid function studies. *J. Clin. Endocrinol. and metabolism*, 1958, 18, 1296-1301.
27. PERUZZO. — Consommation des tissus en oxygène sous l'influence de la Chlorpromazine. *Presse Méd.*, 1953, 72, 61.
28. PLETSCHER (A.), SHORE (A.) et BRODIE (B.-B.). — Serotonin as a mediator of reserpine action in brain. *The J. of Pharmacol.*, 1956, 116, 84.
29. REUSE (J.-J.). — Propriétés pharmacologiques de l'hydroxyzine. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1958, 114, 471-74.
30. SHAW (E.-N.) et WOOLEY (D.-W.). — Methylserotonins as potent antimetabolites of serotonin active both in vitro and in vivo. *The J. of Pharmacol.*, 1956, 116, 164.
31. TERZIAN (H.) et coll. — Etude E.E.G. de l'action centrale de la Chlorpromazine. *Sem. des Hôp.*, 1954, 14.
32. TISSOT (R.). — Monoamines et système nerveux central. L'Encéphale. 1961, n°s 2 et 3. (Etude très détaillée, bibliographie très abondante).
33. VITEK (V.) et RYZANEK (K.). — Inhibition of monoamine oxydase by Benactyzine in vitro and in vivo. *Nature*, 1960, 186, 244.

34. VOJTECHOWSKY (M.), RYZANEK (K.) et VITEK (V.). — Experimental psychoses due to high doses of Benactyzine. *Psych. et Neurol.*, 1960, 139, 406-15.
 35. WASE (A.-W.). — The accumulation of S 35 in brain. *Arch of Neurol. and Psych.*, 1956, vol. 75, 1, 54.
- — — — —

DEUXIEME PARTIE

— — — — —

1. AMSELEM (A.). - - Contribution expérimentale à l'étude d'un nouveau régulateur du métabolisme lipidique. *Maroc Médical*, 1958, 402, 1154-61.
2. AMSELEM (A.). — Contribution à l'étude de l'athérome expérimental. Effet d'un complexe aminé dérivé de la pro-tamine. Thèse Pharmacie, Toulouse, 1959.
3. AVIGAN et coll. — Inhibition of conversion of 24 dehydro-cholesterol to cholesterol by MER/29. *Fed. Proc.*, 1960, 19, 239.
4. BLOHM (T.-R.) et MAC KENZIE (R.-D.). — Specific inhibition of cholesterol biosynthesis by a synthetic compound (MER/29). *Arch. Biochem. Biophys.*, 1959, 85 (1), 245-50.
5. BOISSIER (J.-R.) et FOREST (J.). — Action hypocholestérolé-miante expérimentale du Triparanol (MER/29). *Presse Méd.*, 1960, 54, 2076-77.
6. CASTAIGNE (A.) et AMSELEM (A.). — Etude de la répartition des deux fractions libre et estérifiée du cholestérol entre les α et les β lipoprotéines. *Le Concours Méd.*, 1959, 17, 5-6.
7. CASTAIGNE (A.), AMSELEM (A.), PODESTA (J.-M.). — Sur une nouvelle technique d'étude des dyslipémies expérimentales. *Thérapie*, 1960, 15, 873-77.
8. DE GENNES (J.-L.), LAUDAT (P.) et TRUFFERT (J.). — Etude critique d'un protocole à court terme d'une action hypo-cholestérolémiante pharmacologique. Application à une nouvelle médication : le 6782. *La Presse Méd.*, 1958, 49, 1108-10.

9. FISCHETTI (B.) et INVELNINI (M.). — Action de l'Atarax et la Benactyzine sur le métabolisme de l'iode. *Arch. Ital. Sci. farmacol.*, 1959, 9, 159-60.
 10. HOLLANDER (W.) et Coll. — Effects of an inhibitor of cholesterol biosynthesis, Triparanol (MER/29), in subjects without coronary artery disease. *Circulation*, 1959, 20 (4),
 11. LARSEN (V). — The general pharmacology of benzilic acid diethyl aminoester hydrochloride (Benactyzine, Suavital, Parasan). *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1955, 11, 405-21.
 12. NEWMAN (S.) et FISH (V.-J.). --- The influence of tranquillizing drugs on results of thyroïd function studies. *J. Clin. Endocrinol. and metabolism*, 1958, 18, 1296-1301.
 13. PEREMANS (J.). — A propos de l'influence de l'hydroxyzine sur la fonction hépatique. *La Gaz. des Hôp.*, 1958, 7, 195-204.
 14. RAVINA (A.). · L'action biologique et thérapeutique du triparanol. *Presse Méd.*, 1950, 46, 1700, 1.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	15
PREMIERE PARTIE. — Mécanisme d'activité des médicaments psychotropes	
Introduction et rappel physiologique	17
<i>Chapitre I.</i> — Narcobiose. Action sur le métabolisme cellulaire	21
<i>Chapitre II.</i> — Interférence avec le métabolisme des monoamines	25
<i>Chapitre III.</i> — Les données électroencéphalographiques	34
<i>Chapitre IV.</i> — Effets sur le comportement de l'animal et sur certains tests d'activité des structures sous-corticales	36
<i>Chapitre V.</i> — Actions secondaires au niveau de l'encéphale	41
Conclusion	43
DEUXIEME PARTIE. — Action de l'Hydroxyzine et de la Bénactyzine sur la distribution sérique en lipides (Relations structure-activité entre le Triparanol et la Bénactyzine)	
Introduction	45

<i>Chapitre I.</i> — Action de l'Hydroxyzine sur la distribution sérique en lipides ..	47
<i>Chapitre II.</i> — Activité hypolipémiante de la Bénactyzine. Analogie structure-activité Bénactyzine-Tripa- ranol	51
Introduction	51
Expérimentation clinique	53
Expérimentation animale	56
Conclusion	61
CONCLUSIONS	63
BIBLIOGRAPHIE	65
